

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-266613

(43)Date of publication of application : 15.10.1996

(51)Int.Cl.

A61L 27/00

(21)Application number : 07-075914

(71)Applicant : TOYOB CO LTD
BIO ENG LAB:KK

(22)Date of filing : 31.03.1995

(72)Inventor : YUI TORU
NAKAGAWA TOKUZO
KONDO KAZUO

(54) MEDICAL MATERIAL AND MANUFACTURE THEREOF

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a medical material which is excellent in bioaffinity, biotissue compatibility, and also in the physical properties such as strength.

CONSTITUTION: This medical material is that which is substantially made up only by a minute layer of the amnion, or that in which a minute layer not including the epithelium layer, base membranous layer, and fibroblast layer is used, and that which is reinforced by a membranous, fibrous, or invivo decomposable absorptive material.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 18.12.1996

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2905718

[Date of registration] 26.03.1999

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

R4

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-266613

(43)公開日 平成8年(1996)10月15日

(51)Int.Cl.⁶

A 61 L 27/00

識別記号

府内整理番号

F I

A 61 L 27/00

技術表示箇所

Q

審査請求 未請求 請求項の数11 O.L (全7頁)

(21)出願番号 特願平7-75914

(22)出願日 平成7年(1995)3月31日

(71)出願人 000003160

東洋紡績株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号

(71)出願人 594023102

株式会社バイオ・エンジニアリング・ラボラトリーズ

東京都港区虎ノ門2-8-1 虎ノ門電気ビル

(72)発明者 油井 亨

神奈川県藤沢市湘南台7-3-12

(72)発明者 中川 徳三

神奈川県鎌倉市西鎌倉2-20-10

(74)代理人 弁理士 深見 久郎 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医用材料およびその製造方法

(57)【要約】

【目的】 生体親和性、生体組織適合性、強度等の物理的性質にも優れた医用材料を提供する。

【構成】 実質的に羊膜の緻密層のみからなる、すなわち上皮層、基底膜層、纖維芽細胞層を含まない緻密層を用いた医用材料で、膜状、纖維状、または生体内分解吸収性材料で補強した該材料。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 実質的に生体組織膜を構成する緻密層のみを用いたことを特徴とする、医用材料。

【請求項 2】 前記生体組織膜がヒト羊膜である、請求項 1 記載の医用材料。

【請求項 3】 その形状が膜状である、請求項 1 または請求項 2 記載の医用材料。

【請求項 4】 前記緻密層は表裏非対象性の形状を有する膜状物である、請求項 1 記載の医用材料。

【請求項 5】 その形状が繊維状である、請求項 1 記載の医用材料。

【請求項 6】 その形状が管状である、請求項 1 記載の医用材料。

【請求項 7】 生体内分解吸収性材料で補強された、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれかに記載の医用材料。

【請求項 8】 前記生体内分解吸収性材料は平均孔径 100 ~ 2000 μm のメッシュ様材料である、請求項 7 記載の医用材料。

【請求項 9】 前記生体内分解吸収性材料は、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、およびそれらの共重合体が主成分である、請求項 7 または請求項 8 記載の医用材料。

【請求項 10】 前記生体内分解吸収性材料の中間補強材を、前記実質的に緻密層のみを用いた膜が上下に挟んでなる、請求項 7 ~ 請求項 9 のいずれかに記載の医用材料。

【請求項 11】 生体組織から緻密層を含む生体組織膜を分離する工程と、前記分離した生体組織膜を滅菌または殺菌処理する工程と、前記滅菌または殺菌処理した生体組織膜から、酵素を用いて膜を構成する緻密層以外の層を除去する工程とを備えることを特徴とする、実質的に生体組織膜を構成する緻密層のみからなる医用材料の製造方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【産業上の利用分野】 本発明は、医用材料に関し、詳しくは、プレゼット、ボルスター、パッチグラフト、植皮用ドナーサイト・スキングラフト、癒着防止材、人工血管、人工尿道、人工尿管、人工食道、人工気管、人工鼓膜、人工口腔粘膜、縫合糸、医用補綴材、補填材、保護材等の医用材料に関する。

【0002】

【従来の技術】 生体組織の損傷、異常、機能不全等が生じた場合、人工物を医用材料として用いて、その部位を補填、代替などすることにより、機能代行、治癒、癒着防止、異常発達の抑制を図ることは、従来より外科医療の分野において多用されている。これらに利用される医用材料においては、生体親和性のあること、血液や体液や人体組織に生体適合性があること、それに加えて使用する部位、状態に適合する強度、可撓性等の物理的要件および好適な術技操作性（患部への密着性等）の医師の使

用簡便性、扱いやすさ等）を備えていることなどが必要である。

【0003】 一般に、生体に由来する材料は、埋植時、免疫反応による障害等が生じる場合があるものの、生体親和性、生体適合性等安全性には優れたものであり、従来より利用されてきた。その事例を挙げるならば、たとえば、ヒト脳硬膜、ヒト大腿筋膜、ウマ心膜、ブタ心膜、等に由来する医用材料がある。

【0004】 一方、合成高分子もまた、物理的要件に優れ、その要件の調整が容易であるため、医用材料として広く利用されているが、生体適合性等の点で上述の生体に由来する材料には劣るものが多く、その改良にも多くの提案がなされている。しかし、これらの合成高分子は、物理的要件に優れ、生体適合性、生体親和性が改善されたとしても、生体内吸収、生体内分解という点においては、生体組織由来の材料に比べるまでもない程劣るものである。

【0005】 これらの生体組織由来の材料または合成高分子からなる医用材料としては、従来以下のようものが開発されている。

【0006】 たとえば、特公平 3-4229 号公報には、ヒト羊膜を利用した補填用医用材料が開示されている。また、U.S. 4,361,552 特許明細書には、ヒト羊膜を架橋した火傷用のカバー材が開示されている。さらに、特公昭 58-52662 号公報には、コラーゲンの分散ゲルを通気性基布に付着せしめた損傷カバー用構造物が開示されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、前述の従来技術においては、生体適合性、強度、可撓性、術技操作性等の物理的要件のそれぞれの性質で個別に満足するもの、または、すべての要件、性質で程々に妥協的に満足するがそれぞれの必須の性質では不充分なもの等であり、生体適合性、強度、可撓性、術技操作性等の物理的要件を一括してすべて満足し得る医用材料は見いだされていなかった。

【0008】 具体的に説明すると、たとえば、細胞組織層を有する未処理羊膜のような生体組織膜は、拒絶反応、細胞による生理活性、ウィルスの混在危惧および生体適合性不全のため、医療用品には適用できない。

【0009】 また、細胞組織層を有する生体組織膜をグルタルアルデヒドを用いて完全に化学修飾した医療用品として、ウマ、ブタの心膜由来の損傷補填材が多年にわたって世界各国において用いられているが、かかる化学修飾物は、テフロンなどプラスチック製膜材と同等の有用性、すなわち安全性および有効性を示すにとどまる。かつ、この化学修飾物は、プラスチック製膜材と同様に、永久に生体内に残存し、カプセルを形成させ、そのカプセルが経時に肥厚、肥大化するという欠陥を有する。すなわち、このような化学修飾物は、生体内分解

吸收性、生体組織の再生置換能の点で欠点を有している。

【0010】一方、ヒト脳硬膜の創傷補填材が、数十年来用いられており、同種・置換用創傷補填材として認められている。しかしながら、これは細胞組織を有する膜材であるため、脳硬膜以外の生体領域に適用することは許されていない。かつ、近時脳硬膜の補填術後に、てんかんの発症という重篤な副作用の発生が報告されている。さらに、ヒトから原料を採取するため、供給能力が乏しく、かつ極めて高価であるという欠点がある。すなわち、この脳硬膜の創傷補填材は、医療福祉の提供に不公平が発生するという致命的欠陥があった。

【0011】本発明の目的は、上記の課題、すなわち、生体適合性、生体内分解吸収性、強度、可撓性、術技操作性等の物理的要件を、一括してすべて満足し得る医用材料およびその製造方法を提供することにある。

【0012】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明が解決しようとする課題は、次に列記して示す効果を一括して發揮する医用材料の供給と、それによりもたらされる医療福祉、医療経済に対する貢献にある。

【0013】(1) 欠損患部組織の再生、自己修復を有效地に完成し、用いた医用材料が分解し、人体等に吸収される。

【0014】(2) 外科手術における術技操作性（強度、取扱性等）に優れる。

(3) 早期治癒、早期退院を可能にする。

【0015】すなわち、請求項1の発明による医用材料は、実質的に生体組織膜を構成する緻密層のみを用いたことを特徴とする医用材料であり、緻密なコラーゲン層のみからなる生体内分解吸収性材料である。

【0016】請求項2の発明による医用材料は、請求項1の発明において、生体組織膜がヒト羊膜である。

【0017】請求項3の発明による医用材料は、請求項1または請求項2の発明において、その形状が膜状である。

【0018】請求項4の発明による医用材料は、請求項1の発明において、緻密層は表裏非対称性の形状を有する膜状物である。

【0019】請求項5の発明による医用材料は、請求項1の発明において、その形状が纖維状である。

【0020】請求項6の発明による医用材料は、請求項1の発明において、その形状が環状である。

【0021】請求項7の発明による医用材料は、請求項1～請求項6のいずれかの発明において、生体内分解吸収性材料で補強されている。

【0022】請求項8の発明による医用材料は、請求項7の発明において、生体内分解吸収性材料は平均孔径100～2000μmのメッシュ様材料である。

【0023】請求項9の発明による医用材料は、請求項

7または請求項8に発明において、生体内分解吸収性材料は、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、およびそれらの共重合体が主成分である。

【0024】請求項10の発明による医用材料は、請求項7～請求項9のいずれかの発明において、生体内分解吸収性材料の中間補強材を、実質的に緻密層のみを用いた膜が上下に挟んでなる。

【0025】請求項11の発明による医用材料の製造方法は、生体組織から緻密層を含む生体組織膜を分離する工程と、分離した生体組織膜を滅菌または殺菌処理する工程と、滅菌または殺菌処理した生体組織膜から、酵素を用いて膜を構成する緻密層以外の層を除去する工程とを備える、実質的に生体組織膜を構成する緻密層のみからなる医用材料の製造方法である。

【0026】さらに本発明を詳しく説明する。本発明において、実質的に生体組織膜を構成する緻密層のみを用いたことを特徴とする医用材料とは、生体組織膜、たとえばヒト脳硬膜、ヒト大腿筋膜、ウマ心膜、ブタ心膜、ヒト羊膜等があるが、そのうちヒト羊膜について以下に説明する。図1は、ヒト羊膜の構造を示す断面図である（南江堂；基礎と臨床の「胎盤」（1981）31頁、図34：妊娠13週の羊膜を参照）。

【0027】図1を参照して、ヒト羊膜は、上皮層および基底膜層1と、幅約10μmの緻密層2と、纖維芽細胞層3とから構成されている。本発明による医用材料は、ヒト羊膜から、上皮層および基底膜層1と、纖維芽細胞層3とを取り除いた緻密層2のみからなるものであり、後述するように、所定の処理をヒト羊膜に施すことにより、緻密層2以外の層を実質的に排除したものである。したがって、ヒト羊膜由来の緻密層膜は、従来技術の羊膜全体を使用するものとは明確に異なるものである。

【0028】次に、実質的に生体組織膜を構成する緻密層のみを用いた医用材料、特に膜状の材料を得る方法について、ヒト羊膜を事例として以下に説明する。

【0029】まず、無感染症の産婦の分娩直後の新鮮な胎盤、臍帯、胎児膜等から胎児膜のみを切除分離する。分離した胎児膜は直ちに、日本薬局法の生理食塩水を用いて、除血、脱血する。

【0030】除血、脱血した胎児膜は、無菌、無発熱性の精製水を用いて脱塩、洗浄する。脱塩、洗浄後の胎児膜は、0.1%の日本薬局法の塩化ベンザルコニュウム液中で24時間以上静置、放置される。ここで、前述の塩化ベンザルコニュウム液中処理は、胎児膜を構成する羊膜、縫毛膜、被包脱落膜、床脱落膜等の膜層間の剥離および分離と、消毒および滅菌と、細胞層の変生とをはじめとするものであると考えられる。

【0031】このような処理により分離された羊膜は、無菌、無発熱性の精製水を用いて、超音波洗浄される。

【0032】このようにして得られた羊膜は、0.01

%のフィシン（チオールプロテアーゼの1種）のpH 7.4、0.2M%磷酸バッファー調整液中で、室温で24時間静置、放置される。続いて、前述のフィシン処理後の羊膜は、無菌、無発熱性の精製水を用いて超音波洗浄される。

【0033】このようにして、要点部のみを記述した前述の処理により得られた膜材は、羊膜を構成する種々の層から緻密層のみが残された膜材となる。なお、ヒト羊膜を形成する上皮層、基底膜層、緻密層、纖維芽細胞層等から緻密層以外の層を取り除いた、本発明による実質的にヒト羊膜の緻密層のみを用いた材料は、たとえば前述した方法により得ることができるが、これに限定されるものではなく、本発明の思想は緻密層のみからなる層を分離、精製して医用材料として用いることにある。

【0034】また、このような方法により得られた本発明による医用材料は、細胞、ウイルスなどが実質的に含まれないものであり、たとえばHIV（エイズ）の不活性化がなされたものとなる。

【0035】前述した処理によって得られた膜材は、以下の特徴を有している。

① 頸微鏡観察により、細胞層が皆無である。かつ、ヒト羊膜を構成する緻密層が保有すると推定される表裏非対象性のマトリックス構造が観察できる。

【0036】② ヒト羊膜における緻密層の占める厚さの比率は70～80%であり、上述した処理により得られた膜材について30回繰返した実測値は、平均値で77%であった。

【0037】③ 細胞を含まないコラーゲンであり、1型、3型、4型、5型、および16型のコラーゲンで構成されている（J. Biochem. 112, 856-863 (1992)）。

【0038】これらのことから、この前述の処理により得られた膜材は、実質的にヒト羊膜の緻密層のみからなる膜材であるといえるものである。

【0039】本発明の実質的にヒト羊膜の緻密層のみからなる膜材は、従来のヒト羊膜全体を使用する膜材と、細胞や細胞膜を実質上含有しない点で構成の点でも全く異なり、さらにその性能面においても、細胞や細胞膜の存在しないことによる免疫反応を起こさない等の点で全く異なるものである。

【0040】以上のようにして得られた実質的にヒト羊膜の緻密層のみからなるものは、既に膜状の丈夫な材料であり、殺菌等の処理はべつとしてこのままで医用材料として使用できるが、さらに細幅のものに裁断して捻り等を施すことにより、縫合糸等に用いられる纖維状のものとしても利用できる。

【0041】また、膜状物は、人工血管、人工尿道等に用いられる管状物としても成形できる。

【0042】膜状で使用する例として、手術した部位（内臓）の補填縫合があり、かかる場合には膜状の実質

的に羊膜の緻密層のみからなる材料だけでは縫合する時の強度で不足することが多い。そのため、補強材で補強する必要があり、布帛、網状物等で該膜状物を補強する。該補強材としては、生体内分解吸収性材料である必要があり、また生体内分解吸収性材料としては特に限定されるわけではないが、好ましくはポリグリコール酸、ポリ乳酸、またはそれらの共重合体が挙げられる。

【0043】またこれらの補強材としての形態は、とくに限定されるものではないが、好ましくは平均孔径100～2000μmのメッシュ様材料がある。また、より好ましくは、平均孔径100～2000μmのメッシュ様材料を、膜状の実質的にヒト羊膜の緻密層のみからなる材料2枚で挟んだものが挙げられる。

【0044】本発明における医用材料は、たとえばヒト羊膜を形成する上皮層、基底膜層、緻密層、纖維芽細胞層等から緻密層以外の層を取り除いた緻密層のみからなるものであるが、本発明において、実質的に緻密層のみからなるものとは、上皮層、基底膜層、纖維芽細胞層等の緻密層以外の層を全く含まないか、または痕跡程度の量でしか含まないものであればよい。また、前述した実質的に緻密層のみからなるものは、該材料を架橋、滅菌、殺菌、修飾処理したものでもよい。

【0045】滅菌、殺菌処理としては、たとえば加熱（オートクレーブ加圧加熱水処理等）、紫外線照射、電子線照射、ガンマ線照射、酸化エチレンガス処理、が挙げられる。

【0046】また、架橋、修飾処理としては、たとえばグルタールアルデヒド、カルボジイミド、無水コハク酸等による反応、架橋が挙げられる。

【0047】

【作用】本発明による医用材料は、実質的に生体組織膜を構成する緻密層のみが用いられる。

【0048】ここで、生体組織は、緻密層を基質として細胞増殖により形成される。そのため、この発明によれば、生体組織の緻密層のマトリックスを保全した状態で用いることにより、欠損患部組織の再生、増殖および実行修復を可能とする。

【0049】また、本発明によれば、生体組織を構成する上皮層、纖維芽細胞層等の細胞質層を溶解、除去することにより、緻密層のみが用いられる。そのため、細胞由来の生理活性に起因する副作用が完全に除去される。

【0050】さらに、生体組織膜の中でも、ヒト羊膜は、分娩後、医療廃棄物として取扱われ、現在のところ全く用途がない。その上、出産の度ごとに採取することも可能である。そのため、安価、大量に原料を入手することができる。

【0051】

【実施例】以下、実施例をもって本発明を説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0052】(1) 作業環境等

A. 作業環境

① 作業場所

超音波処理以外の工程は、すべてクリーンルーム（クラス100レベル）内に設置したクリーンベンチで実施する。

【0053】② 作業者の服装

作業者は、前室で滅菌済の帽子、マスク、無塵衣および靴を着用し、クリーンルームに入る。

【0054】作業はすべて使い捨ての滅菌ゴム手袋を装着して実施し、入退室毎あるいは未滅菌物に触れた場合等は必ず新しいゴム手袋に取り替える。

【0055】B. 製造に使用する水等

① 製造に使用する水は、すべて下記の方法で処理したもの用いる。

【0056】プレフィルターとUF膜を用い、原料水を濾過し、濾過液は定期的に採取して、リムルス反応でエンドトキシンの検出を実施し、エンドトキシンの検出されない場合のみ製造に使用する。

【0057】② 装置は、長時間使用しないときは75%エタノールで十分に置換しておく等の注意をして、装置内の細菌繁殖を防止する。

【0058】③各工程で使用する容器、器具等は、75%エタノールで十分に殺菌し、使用するまでの保管は0.1%の塩化ベンザルコニウム溶液内に浸漬する。

【0059】(2) ヒト胎児膜の羊膜を用いた製造方法

製造方法の主要工程を、以下に説明する。

【0060】なお、各工程で得られた中間体は、0.1%の塩化ベンザルコニウム溶液中で保管する。

【0061】① 胎児膜からの羊膜の分離

ステンレス製容器に0.1%の塩化ベンザルコニウム溶液を満たし、ヒト胎児膜を入れ、手袋を装着した手で遊浴して羊膜を剥離し、得られた羊膜を十分に水洗して第1の中間体とする。

【0062】② 異物除去（1回目）

第1の中間体をプラスチック板に拡げ、乳白色のカゼイン様の物質を取り除き、十分に水洗して第2の中間体とする。

【0063】③ フィシン処理

リン酸二水素ナトリウムとリン酸水素二ナトリウムを用いて、0.2molリン酸緩衝液pH7を調整し、この液に塩化ナトリウムを0.9(v/w)%となるように加えて用いる緩衝液とした。緩衝液5リットル(1)をステンレス製容器に入れ、蓋をして120℃で30分間滅菌し、冷却後アジ化ナトリウム2.5gを加えて溶かす。得られた液にフィシン0.5gを溶かし、第2の中間体を10枚該容器に入れ室温で24時間静置し、十分に水洗して第3の中間体とする。

【0064】なお、この③工程は、①工程終了後24時間以内に実施することが好ましく、より好ましくは数時

間以内であり、さらに好ましくは1時間以内であるといい。

【0065】④ 異物除去（2回目）

第3の中間体をプラスチック板に拡げ、プラスチック片で表面をこすりながら、乳白色のカゼイン様の物質を取り除き、十分に水洗して第4の中間体とする。

【0066】なお、この④工程は、③工程終了後24時間以内に実施することが好ましく、より好ましくは数時間以内であり、さらに好ましくは1時間以内であるといい。

【0067】⑤ 枠の装着

プラスチック板上にポリプロピレン製の四方形の枠（横33cm、縦24cmの内枠寸法）を置き、この枠の上に第4の中間体を拡げ、さらにポリプロピレン製の四方形の枠をその上に重ね、クリップで両枠と第4の中間体とを固定し第5の中間体とする。

【0068】⑥ 超音波処理

第5の中間体をステンレス製漕につり下げ、超音波発振器を用い、水をオーバーフローしながら、15分間超音波洗浄し、第6の中間体とする。

【0069】⑦ 包装

第6の中間体を、0.1%の塩化ベンザルコニウム溶液で湿潤、含浸させ、滅菌したポリエチレン製袋に入れヒートシールをする。

【0070】以上で得られた膜材が、実質的に緻密層のみからなるものである。

(3) 得られた緻密層膜の品質

以上のようにして得られた実質的に緻密層のみからなる医用材料は、以下のようない品質を有している。

【0071】① 透明または半透明の膜である。

② 10倍以上のルーペで観察したとき、緻密層以外の異物の付着残存はない。

【0072】③ 三角フラスコに該膜を採取し、生理食塩水100ccを加えアルミキャップをして70℃で24時間加温し、冷却後膜を取り除き残りの液を試験液として、日局発熱性物質試験法により試験をしたが、これに適合した。

【0073】④ 本膜材を、包装より無菌的に取り出し、無菌環境下でその一部を滅菌ハサミで小片に切り、

40 5gを無菌試験用チオグリコール酸培地140ccを入れた試験管に投入し、日局の無菌試験法により細菌試験を行なったが、これに適合した。

【0074】また、上述の細菌試験と同様に処理し、その約1gを無菌試験用ブドウ糖ペプトン培地40ccを入れた200ccの三角フラスコに投入し、日局の無菌試験法により真菌試験をしたが、これに適合した。

【0075】(4) 得られた緻密層膜の応用

① 細密層膜材を放射線滅菌袋に入れ密封する。線量2.5メガラードの条件下でガンマ線照射滅菌し、膜状の医用材料を得た。

【0076】この膜状の医用材料は、植皮用ドナーサイト・スキングラフト、創傷保護材、火傷保護材と呼称される医療品として使用され得ること、またフィブリン糊と併用して胸膜欠損部の創傷補填材として使用され得ること、およびそれらが患部組織再生、自己修復を可能とするホモ・グラフトとして安全性、有効性が動物実験で確認できた。

【0077】② 純密層膜材を所定の寸法幅で裁断し、得られたテープ状物を撚り糸とした。この撚り糸を合糸して糸状物を得た。これらの纖維状物は、包装、滅菌し、同種・置換用縫合糸として使用できる。

【0078】③純密層膜材を所定の寸法幅で裁断し、得られたテープ状物を湿潤状態で外径3mmのテフロン製棒状芯材に隙間のないように巻きつけ積層し、0.2%グルタールアルデヒド液中に15分間浸漬して反応せしめるか、または105℃で24時間乾燥加熱して、固着、固定して芯材を抜き取ることにより所望の管状成形体を得て、包装滅菌した。

【0079】また、前述した纖維状物をフィラメントワインディング法を用いて前述した方法と同様の方法を用いて管状成形体とした。これらの管状成形体は、同種・置換用の人工尿道、人工尿管、人工食道、人工気管、人工血管等に使用し得る。

【0080】④ 日局精製ゼラチン20gをはかりとり、熱水500ccに溶かし水を加えて2%ゼラチン溶液を得た。ポリグリコール酸製の孔径300μmのメッシュを前述の液に浸漬し引き上げ、作業台上に拡げた純密層膜材（横22cm、縦31cmの大きさ）の上に重ね、ポリグリコール酸製の孔径500μmのメッシュの上にさらにもう1枚の拡げた純密層膜材を重ね、ガラス製ローラーでよく3者を圧着し、ゼラチンを純密層膜材に浸透させ、ポリプロピレン枠に固定した。

【0081】ポリプロピレン枠に固定した3層材を無菌状態の減圧・乾燥・加熱装置内につり下げ、105℃の無菌乾燥空気を24時間噴流循環せしめた。得られた積層材は、水中でも剥離しないものであった。この積層材を、サクシニール反応液（pH9.0の0.02molホウ酸緩衝液500ccに無水琥珀酸の5%アセトン溶液100ccを混合した液）に2時間室温で浸漬し、サ*

* クシニール反応を実施した。反応終了後、十分水洗し乾燥して包装し、線量2.5メガラードのガンマ線照射滅菌処理をして、積層材補強医用材料を得た。

【0082】図2は、このようにして得られた本発明による医用材料の一例の構成を示す断面図である。

【0083】図2を参照して、この医用材料は、補強用メッシュ7を、純密層膜材2が上下に挟んで構成されている。

【0084】この得られた医用材料は、縫合補強性を有する同種・置換用の創傷補填材として、肝臓、脾臓、脾臓、胆嚢等の切除、切開部位および気管支縫合部位の修復、補綴に明らかな効果を示した。

【0085】⑤ 尿素、塩酸クレアチニンをバッファーとして用いてコラーゲンを0.15重量%の濃度で水溶液となし、該水溶液を前述の日局精製ゼラチン水溶液に代える以外は上記④と同様方法により、積層材補強医用材料を得た。

【0086】得られた材料は、④で得た材料と同様の効果を示した。

【0087】

【発明の効果】以上述べたように、本発明の実質的に生体組織膜を構成する純密層のみを用いた医用材料は、欠損患部組織の再生、自己修復を可能にして、自己組織再生までの時間は残存し、その後は分解吸収されまたは排泄されて人体内に残存することがない。そのため、従来の合成高分子を用いた材料、純密層以外の層をも含む生体組織膜を用いた材料に比べて、外科手術における技術操作性（強度、取扱性等）に優れ、早期治癒、早期退院を可能にすることができる。さらに、生体親和性、生体適合性等の点でも、非常に優れている。

【図面の簡単な説明】

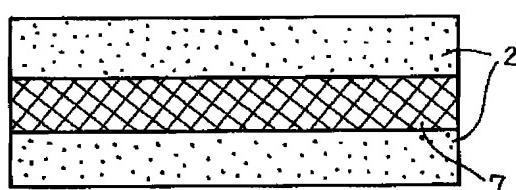
【図1】ヒト羊膜の構造を示す断面図である。

【図2】本発明による医用材料の一例の構成を示す断面図である。

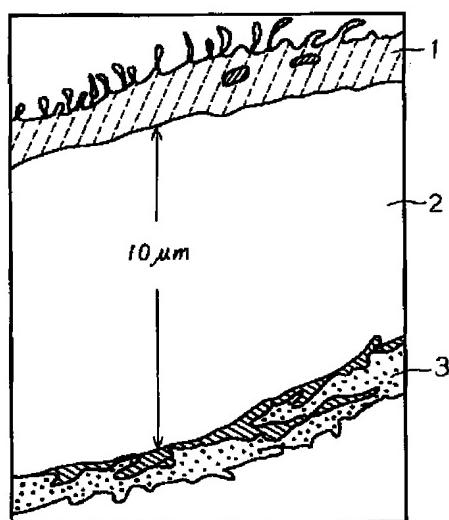
【符号の説明】

- 1 上皮層および基底膜層
- 2 純密層
- 3 細胞芽細胞層
- 7 補強用メッシュ

【図2】



【図 1】



フロントページの続き

(72) 発明者 近藤 和男
埼玉県所沢市花園 1-2430-47

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成10年(1998)8月18日

【公開番号】特開平8-266613

【公開日】平成8年(1996)10月15日

【年通号数】公開特許公報8-2667

【出願番号】特願平7-75914

【国際特許分類第6版】

A61L 27/00

【F I】

A61L 27/00

Q

【手続補正書】

【提出日】平成8年12月18日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正内容】

【書類名】 明細書

【発明の名称】 医用材料およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 実質的に生体組織膜を構成する緻密層のみを用いたことを特徴とする、医用材料。

【請求項2】 実質的に生体組織膜を構成する緻密層が生体内分解吸収性材料で補強されたことを特徴とする、医用材料。

【請求項3】 前記生体組織膜がヒト羊膜である、請求項1または請求項2記載の医用材料。

【請求項4】 その形状が膜状である、請求項1～請求項3のいずれかに記載の医用材料。

【請求項5】 前記緻密層は表裏非対称性の形状を有する膜状物である、請求項1または請求項2記載の医用材料。

【請求項6】 前記生体内分解吸収性材料は平均孔径100～2000μmのメッシュ様材料である、請求項2記載の医用材料。

【請求項7】 前記生体内分解吸収性材料は、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、およびそれらの共重合体が主成分である、請求項6記載の医用材料。

【請求項8】 前記生体内分解吸収性材料の中間補強材を、前記実質的に緻密層のみを用いた膜が上下に挟んでなる、請求項2記載の医用材料。

【請求項9】 実質的に生体組織膜を構成する緻密層と生体内分解吸収性材料とを積層し、ゼラチンまたはコラーゲンを含浸させ加熱架橋して積層間を接着固定した後、サクシニール処理を施すことを特徴とする、医用材

料の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医用材料に関し、詳しくは、プレゼット、ボルスター、パッチグラフト、医用補綴材、補填材等の医用材料に関する。

【0002】

【従来の技術】生体組織の損傷、異常、機能不全等が生じた場合、人工物を医用材料として用いて、その部位を補填、代替することなど、従来より外科医療の分野において多用されている。これらに利用される医用材料においては、生体親和性のあること、血液や体液や人体組織に生体適合性があること、それに加えて使用する手技、術技に適合する引張り強度、引裂き強度、韌性、可撓性等の物理的要件および好適な術技操作性（患部への密着性等の医師の使用簡便性、扱いやすさ等）を備えていることなどが必要である。

【0003】一般に、生体に由来する材料は、埋植時、免疫反応による障害等が生じる場合があるものの、生体親和性、生体適合性等安全性には優れたものであり、従来より利用してきた。その事例を挙げるならば、たとえば、ヒト脳硬膜、ヒト大腿筋膜、ウマ心膜、ブタ心膜、等に由来する医用材料がある。

【0004】一方、合成高分子の医用材料もまた、物理的要件に優れ、その要件の調整が容易であるため、医用材料として広く利用されているが、生体適合性等の点で上述の生体に由来する材料には劣るものが多く、その改良にも多くの提案がなされている。しかし、これらの合成高分子の医用材料は、物理的要件に優れ、生体適合性、生体親和性が改善されたとしても、生体内吸収、生体内分解という点においては、生体組織由来の材料に比べるまでもない程劣るものである。

【0005】これらの生体組織由来の材料または合成高分子からなる医用材料としては、従来以下のようなもの

が開発されている。

【0006】たとえば、特公平3-4229号公報には、ヒト羊膜を利用した補填用医用材料が開示されている。また、U.S.4361552特許明細書には、ヒト羊膜を架橋した火傷用のカバー材が開示されている。さらに、特公昭58-52662号公報には、コラーゲンの分散ゲルを通気性基布に付着せしめた損傷カバー用構造物が開示されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、前述の従来技術においては、生体適合性、強度、可撓性、術技操作性等の物理的要件のそれぞれの性質で個別に満足するもの、または、すべての要件、性質で程々に妥協的に満足するがそれらの必須の性質では不充分なもの等であり、生体適合性、強度、可撓性、術技操作性等の物理的要件を一括してすべて満足し得る医用材料は見いだされていなかった。

【0008】具体的に説明すると、たとえば、細胞組織層を有する羊膜または羊膜のような生体組織膜は、生体拒絶反応、細胞による生理活性、ウイルスその他の病原体の混在危惧および生体適合性不全のため、医療用品として完全な安全性を具備することができない。

【0009】また、細胞組織層を有する生体組織膜をグルタールアルデヒドを用いて完全に化学修飾した医療用品として、ウマ、ブタの心膜由來の創傷補填材が多年にわたって世界各国において用いられているが、かかる化学修飾物は、ポリテトラフルオロエチレンなどプラスチック製膜材と同等の有用性、すなわち安全性および有効性を示すにとどまる。かつ、この化学修飾物は、プラスチック製膜材と同様に、永久に生体内に残存し、カプセルを形成させ、そのカプセルが経時に肥厚、肥大化するという欠陥を有する。すなわち、このような化学修飾物は、生体内分解吸収性、生体組織の再生置換能の点で欠点を有している。

【0010】一方、ヒト脳硬膜の創傷補填材が、数十年来用いられており、同種・置換用創傷補填材として認められている。しかしながら、これは細胞組織を有する膜材であるため、脳硬膜以外の生体領域に適用することは許されていない。かつ、近時脳硬膜の補填術後に、てんかんの発症という後にクロイツフェルト・ヤコブ症と判定された重篤な副作用の発生が報告されている。さらに、ヒトから原料を採取するため、供給能力が乏しく、かつ極めて高価であるという欠点がある。すなわち、この脳硬膜の創傷補填材は、医療福祉の提供に不公平が発生するという致命的欠陥があった。

【0011】本発明の目的は、上記の課題、すなわち、生体適合性、生体内分解吸収性、強度、可撓性、術技操作性等の物理的要件を、一括してすべて満足し得る医用材料およびその製造方法を提供することにある。

【0012】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明が解決しようとする課題は、次に列記して示す効果を一括して發揮する医用材料の供給と、それによりもたらされる医療福祉、医療経済に対する貢献にある。

【0013】(1) 欠損患部組織の再生、自己修復を有效地に完成し、用いた医用材料が分解し、人体に吸収される。

【0014】(2) 外科手術における術技操作性（強度、取扱性等）に優れる。

(3) 早期治癒、早期退院を可能にする。

【0015】すなわち、請求項1の発明による医用材料は、実質的に生体組織膜を構成する緻密層のみを用いたことを特徴とする医用材料であり、緻密な無細胞質層のみからなる生体内分解吸収性材料である。

【0016】請求項2の発明による医用材料は、実質的に生体組織膜を構成する緻密層が生体内分解吸収性材料で補強されたことを特徴としている。

【0017】請求項3の発明による医用材料は、請求項1または請求項2の発明において、生体組織膜がヒト羊膜である。

【0018】請求項4の発明による医用材料は、請求項1～請求項3のいずれかの発明において、その形状が膜状である。

【0019】請求項5の発明による医用材料は、請求項1または請求項2の発明において、緻密層は表裏非対称性の形状を有する膜状物である。

【0020】請求項6の発明による医用材料は、請求項2の発明において、生体内分解吸収性材料は平均孔径100～2000μmのメッシュ様材料である。

【0021】請求項7の発明による医用材料は、請求項6の発明において、生体内分解吸収性材料は、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、およびそれらの共重合体が主成分である。

【0022】請求項8の発明による医用材料は、請求項2の発明において、生体内分解吸収性材料の中間補強材を、実質的に緻密層のみを用いた膜が上下に挟んでなる。

【0023】請求項9の発明による医用材料の製造方法は、実質的に生体組織膜を構成する緻密層と生体内分解吸収性材料とを積層し、ゼラチンまたはコラーゲンを含浸させ加熱架橋して積層間を接着固定した後、サクシニール処理を施すことを特徴としている。

【0024】さらに本発明を詳しく説明する。本発明において、実質的に生体組織膜を構成する緻密層のみを用いたことを特徴とする医用材料とは、生体組織膜、たとえばヒト脳硬膜、ヒト大腿筋膜、ウマ心膜、ブタ心膜、ヒト羊膜等があるが、そのうちヒト羊膜について以下に説明する。図1は、ヒト羊膜の構造を示す断面図である

（南江堂：「胎盤」基礎と臨床（1981）の31頁、図34：妊娠13週の羊膜を参照）。

【0025】図1を参照して、ヒト羊膜は、上皮層1Aおよび基底膜層1Bと、厚さ約 $10\mu\text{m}$ の緻密層2と、纖維芽細胞層3とから構成されている。本発明による医用材料は、ヒト羊膜から、上皮層1Aおよび基底膜層1Bと、纖維芽細胞層3を取り除いた完全に無細胞質であり、かつ、基底膜層をほとんど完全に除去した実質的に緻密層2のみからなるものである。したがって、ヒト羊膜由来の緻密層膜は、従来技術の羊膜全体を使用するものとは明確に異なるものである。

【0026】本発明を構成する膜材の一例として、実質的にヒト羊膜の緻密層のみからなる膜材は、以下の特徴を有している。

【0027】① 頭微鏡観察により、細胞質が皆無である。かつ、ヒト羊膜を構成する緻密層が保有すると推定される表裏非対象性のマトリックス構造が観察できる。

【0028】② その主要な構成成分の1つはコラーゲンであり、I型、II型、IV型、V型、およびXV型のコラーゲンで構成されている (J. Bioc hem. 112, 856-863 (1992))。

【0029】本発明の実質的にヒト羊膜の緻密層のみからなる膜材は、従来のヒト羊膜全体を使用する膜材と、細胞を実質上含有しない点および構成成分の点でも全く異なり、さらにその機能面においても、細胞の存在しないことによる免疫反応を起こさない等の点で全く異なるものである。

【0030】膜状で使用する例として、手術した部位(臓器・組織)の縫合術を施す吻合・補填術があり、かかる場合には膜状の実質的に羊膜の緻密層のみからなる材料だけでは縫合する時の強度で不足することが多い。そのため、補強材で補強する必要があり、網状物で該膜状物を補強する。該補強材としては、生体内分解吸収性材料である必要があり、また生体内分解吸収性材料としては特に限定されるわけではないが、好ましくはポリグリコール酸、ポリ乳酸、またはそれらの共重合体が挙げられる。

【0031】またこれらの補強材としての形態は、とくに限定されるものではないが、好ましくは平均孔径 $100\sim2000\mu\text{m}$ のメッシュ様材料がある。

【0032】滅菌、殺菌処理としては、たとえば加熱(オートクレーブ加圧加熱水処理等)、紫外線照射、電子線照射、ガンマ線照射、酸化エチレンガス処理、が挙げられる。

【0033】

【作用】本発明による医用材料は、実質的に生体組織膜を構成する緻密層のみが用いられる。

【0034】学理によれば、生体組織は、緻密層を基質として細胞増殖により形成される。それ故に、この発明の生体組織の緻密層を用いることにより、欠損患部組織の再生、増殖および実行修復を可能とする。

【0035】本発明は、生体組織を構成する上皮層、纖

維芽細胞層等の細胞質層を溶解、除去した緻密層のみが用いられる。そのため、細胞および細胞質に起因する副作用が完全に除去される。

【0036】

【実施例】以下、実施例をもって本発明を説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0037】(1) 本発明の緻密層膜の品質を次に示す。

① 透明または半透明の膜である。

【0038】② 10倍以上のルーペで観察したとき、緻密層以外の異物の付着残存はない。

【0039】③ 塩化ベンザルコニウム溶液を含有している無菌、無発熱性物質の膜である。

【0040】④ 三角フラスコに該膜を採取し、生理食塩水 100cc を加えアルミキャップをして 70°C で24時間加温し、冷却後膜を取り除き残りの液を試験液として、日局発熱性物質試験法により試験をしたが、これに適合した。

【0041】⑤ 本膜材を、包装より無菌的に取り出し、無菌環境下でその一部を滅菌ハサミで小片に切り、 5g を無菌試験用チオグリコール酸培地 140cc を入れた試験管に投入し、日局の無菌試験法により細菌試験を行なったが、これに適合した。

【0042】また、上述の無菌試験と同様に処理し、その約 1g を無菌試験用ブドウ糖ペプトン培地 40cc を入れた 200cc の三角フラスコに投入し、日局の無菌試験法により真菌試験をしたが、これに適合した。

【0043】(2) 得られた緻密層膜の応用

① 日局精製ゼラチン 20g をはかりとり、熱水 500cc に溶かし水を加えて2%ゼラチン溶液を得た。ポリグリコール酸製の孔径 $300\mu\text{m}$ のメッシュを前述の液に浸漬し引き上げ、作業台上に拡げた緻密層膜材(横 22cm 、縦 31cm の大きさ)の上に重ね、ポリグリコール酸製の孔径 $500\mu\text{m}$ のメッシュの上にさらにもう1枚の拡げた緻密層膜材を重ね、ガラス製ローラーでよく3者を圧着し、ゼラチンを緻密層膜材に浸透させ、ポリプロピレン枠に固定した。

【0044】ポリプロピレン枠に固定した3層材を無菌状態の減圧・乾燥・加熱装置内につり下げ、 105°C の無菌乾燥空気を24時間噴流循環せしめた。得られた積層材は、水中でも剥離しないものであった。この積層材を、サクシニール反応液(pH 9.0の0.02mol/Lホウ酸緩衝液 500cc に無水琥珀酸の5%アセトン溶液 100cc を混合した液)に2時間室温で浸漬し、サクシニール反応を実施した。反応終了後、十分水洗し乾燥して包装し、線量 2.5Mrad のガンマ線照射滅菌処理をして、積層材補強医用材料を得た。

【0045】図2は、このようにして得られた本発明による医用材料の一例の構成を示す断面図である。

【0046】図2を参照して、この医用材料は、補強用

メッシュ 7 を、緻密層膜材 2 が上下に挟んで構成されている。

【0047】この得られた医用材料は、吻合補強性を有する同種・置換用の創傷補填材として、肝臓、脾臓、脾臓、胆嚢等の切除、切開部位および気管支縫合部位の被覆、修復、補綴および縫合に明らかな効果を示した。

【0048】② 尿素、塩酸クレアチンなどのいずれかをバッファーとして用いてコラーゲンを 0.15 重量% の濃度で水溶液となし、該水溶液を前述の日局精製ゼラチン水溶液に代える以外は上記①と同様方法により、積層材補強医用材料を得た。

【0049】得られた材料は、①で得た材料と同様の効果を示した。

【0050】

【発明の効果】以上述べたように、本発明の実質的に生体組織膜を構成する緻密層および生体内分解性高分子メッシュ材よりなる積層材の医用材料は、欠損患部組織の再生、自己修復を可能にして、自己組織再生までの時間は残存し、その後は分解吸収されまたは排泄されて人体内に残存することがない。そのため、従来の合成高分子を用いた材料、緻密層以外の層をも含む生体組織膜を用いた材料に比べて、外科手術における技術操作性（強度、取扱性等）に優れ、早期治癒、早期退院を可能にすることができる。さらに、生体親和性、生体適合性等の点でも、非常に優れている。

【図面の簡単な説明】

【図 1】ヒト羊膜の構造を示す断面図である。

【図 2】本発明による医用材料の一例の構成を示す断面図である。

【符号の説明】

- 1 A 上皮層
- 1 B 基底膜層
- 2 紹密層
- 3 繊維芽細胞層
- 7 補強用メッシュ

【手続補正 2】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1

【補正方法】変更

【補正内容】

【図 1】

